



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

WHO-Klassifikation von 2016 und erste S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom. Was ist wichtig für die Praxis

Moch, Holger

Abstract: The first S3 guidelines on renal cell cancer cover the practical aspects of imaging, diagnostics and therapy as well as the clinical relevance of pathology reporting. This review summarizes the changes in renal tumor classification and the new recommendations for reporting renal cell tumors. The S3 guidelines recommend the 2016 World Health Organization (WHO) classification of renal cell tumors. Novel renal cell tumor entities and provisional or emerging renal cell tumor entities of the 2016 WHO classification of renal tumors are discussed. The S3 guidelines for renal cell cancer also recommend the use of the WHO/International Society of Urologic Pathology (ISUP) grading system for clear cell and for papillary renal cell carcinomas, which replaces the previously used Fuhrman grading system.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0144-1>

Other titles: [WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer : What is important for the practice?].

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124023>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Moch, Holger (2016). WHO-Klassifikation von 2016 und erste S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom. Was ist wichtig für die Praxis. *Der Pathologe*, 37(2):127-133.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0144-1>

Pathologie 2016 · 37:127–133
DOI 10.1007/s00292-016-0144-1
Online publiziert: 4. März 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion
H.A. Baba, Essen



H. Moch

Institut für Pathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

WHO-Klassifikation von 2016 und erste S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom

Was ist wichtig für die Praxis?

Hintergrund

Im März 2015 fand in Zürich eine Konsensuskonferenz zur neuen WHO-Klassifikation der urogenitalen Tumoren statt. Die vorangegangene WHO-Klassifikation von 2004 basierte auf einer Konsensuskonferenz des Jahres 2002, sodass zahlreiche Neuerungen erforderlich wurden. Das „Blue Book“ der WHO-Klassifikation erschien im Januar 2016 [36]. Zusätzlich ist im September 2015 eine interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für das Nierenzellkarzinom unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erstmals auf S3-Niveau bearbeitet worden. Im Text der S3-Leitlinie sind die jeweiligen konsensbasierten Empfehlungen besprochen, die auch für die Pathologie relevant sind. Diese Leitlinie wurde durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) konsentiert und publiziert. Der Text (Lang- und Kurzfassung „Nierenzellkarzinom, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“) ist unter <http://www.awmf.org> abzurufen (Registernummer 043-017OL). Während somit bisher lediglich Expertenempfehlungen zum Nierenkarzinom existierten, schafft die neue S3-Leitlinie jetzt die Grundlage für Verbesserungen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit Nierenzellkarzinomen. Die Qualitätsindikatoren der Leitlinie können im Rahmen der Zertifizierung von Krebs-

zentren zur Qualitätssicherung genutzt werden.

In diese S3-Leitlinie sind neben den Vorgaben des TNM-Systems auch die diagnostischen und therapeutischen Anforderungen durch die Kliniker eingeflossen. In der S3-Leitlinie sind die neuen Behandlungsmodalitäten, Möglichkeiten der Bildgebung und v. a. die neuen zielgerichteten Medikamente besprochen. Als Risikofaktoren nennen die Leitlinie und die WHO-Klassifikation Rauchen, Übergewicht und erhöhten Blutdruck. Neben diesen beeinflussbaren Risikofaktoren gibt es die terminale Niereninsuffizienz und erbliche Veranlagungen als nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Diese Angaben stützen sich u. a. auf Daten des World Cancer Report 2014 [32].

Veränderungen bei bisherigen WHO-Tumortypen

Die S3-Leitlinie empfiehlt bereits die Tumortypisierung nach der WHO-Klassifikation von 2016. Eine Übersicht über die epithelialen Nierentumoren wird in **Tab. 1** gegeben. Die Mehrheit der Nierenzellkarzinome ist klarzellig, papillär und chromophob. Andere Tumorentitäten sind selten [32]. Bezüglich der Tumorentitäten aus der vorangegangenen WHO-Klassifikation 2004 ergeben sich folgende Veränderungen:

- Das multilokuläre zystische Nierenzellkarzinom hat einen vergleichbaren genetischen Hintergrund wie das klarzellige [48]. Bei korrekter Diagnose eines multilokulären zystischen

Nierenzellkarzinoms wurden in der Literatur aber bisher keine Metastasen beschrieben [25]. Aufgrund dieses eher benignen Verhaltens wurde entschieden, diese Tumorentität in Zukunft als multilokuläre zystische Neoplasie der Niere mit geringem Malignitätspotenzial zu bezeichnen. Allerdings wird angemerkt, dass multilokuläre zystische Neoplasien von niedrigem Malignitätspotenzial maximal einen WHO/ISUP-Differenzierungsgrad von 1–2 und keine Nekrosen aufweisen sollten [42].

- Das papilläre Nierenzellkarzinom wird bereits seit längerer Zeit in die Subtypen 1 und 2 unterteilt [14, 23]. Trotz kontroverser Diskussionen zur praktischen Umsetzung einer Unterteilung in papilläre Nierenzellkarzinome Typ 1 und 2 wegen häufiger überlappender Morphologien sollen die papillären Nierenzellkarzinome weiter so typisiert werden. Eine kürzlich beschriebene Arbeit hat die genetischen Daten dieser papillären Nierenzellkarzinome dahingehend interpretiert, dass Typ 1 eine relativ homogene Gruppe ist, wohingegen Typ 2 des papillären Nierenzellkarzinoms wahrscheinlich Tumortypen mit verschiedenen genetischen Profilen enthält [26].
- Die MiT-Familie der Translokationskarzinome enthält die TFE3-Translokationskarzinome, jedoch auch andere Translokationskarzinome mit unterschiedlichen Translokationspartnern (z. B. das t(6;11)-Nierenzellkarzinom) [3, 5, 38]. Es

Tab. 1 2016 WHO-Klassifikation der Nierentumoren

Epitheliale Nierenzell-tumoren	Klarzelliges Nierenzellkarzinom Multilokuläre zystische Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotenzial Papilläres Nierenzellkarzinom Hereditäre-Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-assoziiertes Nierenzellkarzinom Chromophobes Nierenzellkarzinom Sammelrohrkarzinom Medulläres Karzinom der Niere MiT-Familie der Translokationskarzinome Succinat-Dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom Erworbene Zystennieren-assoziiertes Nierenzellkarzinom Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom Nierenkarzinom, nicht klassifiziert Papilläres Adenom Onkozytom
Metanephrische Tumoren	Metanephrisches Adenom Metanephrisches Adenofibrom Metanephrischer Stromatumor
Nephroblastische und zystische Tumoren im Kindesalter	Nephrogene Reste Nephroblastom Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom Pädiatrisches zystisches Nephrom
Mesenchymale Tumoren	<i>Hauptsächlich im Kindesalter:</i> Klarzellsarkom Rhabdoidtumor Kongenitales mesoblastisches Nephrom Ossifizierender Nierentumor des Kindesalters <i>Hauptsächlich bei Erwachsenen:</i> Leiomyosarkom Angiosarkom Rhabdomyosarkom Osteosarkom Synoviales Sarkom Ewing-Sarkom Angiomyolipom Epitheloides Angiomyolipom Leiomyom Hämangiom Lymphangiom Hämangioblastom Juxtaglomerulärer Tumor Renomedullärer interstitieller Tumor Solitärer fibröser Tumor
Gemischte Epithel- und Stromatumor-familie	Adultes zystisches Nephrom Gemischter Epithel- und Stromatumor
Neuroendokrine Tumoren	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor Großzelliges neuroendokrines Karzinom Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom Paragangliom
Verschiedene Tumoren	Hämatopoetische Tumoren der Niere Keimzelltumoren
Metastasen	

wurde entschieden, diese Tumoren als eine Familie anzusehen und nicht die einzelnen Tumortypen als eigene Entitäten aufzulisten.

- Das papilläre Adenom wurde bislang diagnostiziert, wenn eine hohe

Differenzierung (Fuhrman Grad 1) und ein maximaler Durchmesser von 0,5 mm vorhanden waren. Bei der Konsensuskonferenz hat man entschieden, Tumoren mit einem Durchmesser bis 1,5 cm noch als

Adenom zu bezeichnen unter der Voraussetzung, dass der WHO/ISUP-Differenzierungsgrad 1–2 beträgt und der Tumor nicht umkapselt ist. Gemäß den in der Literatur verfügbaren Daten ist eine Metastasierung solcher Tumoren unwahrscheinlich [27].

- In der Literatur liegen Vorschläge vor, das zystische Nephrom und den gemischten Epithel- und Stromatumor der Niere als Spektrum einer eigenen Tumorentität anzusehen [46]. Die Konsensuskonferenz konnte sich nicht für eine einzelne Entität entscheiden, sodass man den Begriff der „gemischten Epithel- und Stromatumorfamilie“ geschaffen hat mit dem adulten zystischen Nephrom und dem gemischten Epithel- und Stromatumor der Niere als morphologischem Spektrum. Eine Besonderheit ist, dass das adulte zystische Nephrom von den pädiatrischen zystischen Nephromen des Kindesalters abzugrenzen ist. Pädiatrische zystische Nephrome haben Mutationen des *DICER1*-Gens, welche in adulten zystischen Nephromen nicht vorhanden sind [16].
- In der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren hat man den Schritt vollzogen, den Begriff des Karzinoids der Niere abzuschaffen. Gemäß den verfügbaren Daten haben Karzinoid der Niere eine ungünstige Prognose und ein sehr hohes Metastasierungspotenzial [33]. Daher erfolgte die Empfehlung, zwischen hoch differenzierten neuroendokrinen Tumoren (ehemals Karzinoid) und den wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (kleinzellige Karzinome und großzellige neuroendokrine Karzinome) zu unterscheiden. Weiterhin ist in der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren noch das Paragangliom (extrarenales Phäochromozytom) genannt, wohingegen der renale primitive neuroektodermale Tumor (PNET) jetzt korrekt in der Gruppe der mesenchymalen Tumoren des Erwachsenenalters zu finden ist.
- In der WHO-Klassifikation von 2004 gibt es ein Kapitel über genetische und hereditäre Nierenzelltumoren. Diese Tumoren haben jetzt kein eige-

nes Kapitel mehr, da man davon ausgeht, dass die meisten Nierentumoren in hereditärem Kontext entweder einer bekannten Entität zugeordnet werden können oder einen eigenen Subtyp der WHO repräsentieren (z. B. hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom [HLRCC]-assoziiertes Nierenzellkarzinom).

Neue Tumorentitäten der WHO-Klassifikation von 2016

Molekulare Daten und klinisch-pathologische Studien des vergangenen Jahrzehnts haben die Kenntnis über Morphologie und biologisches Verhalten der Nierentumoren erweitert, sodass neue Tumorentitäten von der WHO anerkannt wurden. Solche neuen Tumorentitäten sind:

- hereditäre-Leiomyomatosis- und Nierenzellkarzinom (HLRCC)-assoziiertes Nierenzellkarzinom [20],
- Succinat-Dehydrogenase (SDH)-defizientes Nierenzellkarzinom [19, 39],
- tubulozystisches Nierenzellkarzinom [2, 6],
- Nierenzellkarzinom der erworbenen Zystennieren und
- klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom [44].

Im Kindesalter hat das pädiatrische zystische Nephrom des Kindesalters als eigene Entität seinen Platz gefunden [16]. Das HLRCC-Syndrom-assoziierte Nierenzellkarzinom ist ein Tumor mit einer Morphologie, die den papillären Nierenzellkarzinomen ähnelt. Auffällig sind jedoch sehr prominente Nukleolen. Durch den Einsatz der Immunhistochemie mit dem Ausfall des Fumarate-Hydratase (FH)-Proteins und Überexpression der „modified cysteine-S-(2-succino)cysteine“ lassen sich diese Tumoren jedoch eindeutig diagnostizieren [20, 29]. Klinisch besteht eine Häufung von Leiomyomen der Haut und des Uterus. Das Succinat-Dehydrogenase (SDH)-defiziente Nierenzellkarzinom ist eine interessante neue Tumorentität, die in der Differenzialdiagnose von Onkozytomen und chromophoben Nierenzellkarzinomen

Pathologe 2016 · 37:127–133 DOI 10.1007/s00292-016-0144-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

H. Moch

WHO-Klassifikation von 2016 und erste S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom. Was ist wichtig für die Praxis?

Zusammenfassung

Die erste S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom berücksichtigt neben praktischen Aspekten der Bildgebung, Diagnostik und Therapie auch die klinische Relevanz der Pathologiebefundung. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Verwendung der neuen WHO-Klassifikation von 2016. Die vorliegende Übersicht fasst die Veränderungen der WHO-Klassifikationen bei der histopathologischen Diagnostik und der Befundabfassung für die Nierentumoren zusammen. Es wird eine kurze Übersicht über

neue Tumorentitäten, Modifikationen der bisherigen Tumorentitäten und provisorische Tumorentitäten gegeben. Für papilläre und für klarzellige Nierenzellkarzinome wird das WHO/ISUP-Gradingssystem benutzt, welches das bisher verwendete Fuhrman-Grading ablösen soll.

Schlüsselwörter

Histopathologie · TNM-Klassifikation · WHO · Grading · Prognosefaktoren

WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer. What is important for the practice?

Abstract

The first S3 guidelines on renal cell cancer cover the practical aspects of imaging, diagnostics and therapy as well as the clinical relevance of pathology reporting. This review summarizes the changes in renal tumor classification and the new recommendations for reporting renal cell tumors. The S3 guidelines recommend the 2016 World Health Organization (WHO) classification of renal cell tumors. Novel renal cell tumor entities and provisional or emerging renal cell tumor entities of the 2016 WHO classification of

renal tumors are discussed. The S3 guidelines for renal cell cancer also recommend the use of the WHO/International Society of Urologic Pathology (ISUP) grading system for clear cell and for papillary renal cell carcinomas, which replaces the previously used Fuhrman grading system.

Keywords

Histopathology · TNM classification · WHO · Grading · Prognostic factors

bzw. Nierenzellkarzinomen mit granulärem Zytoplasma in Betracht kommt [19, 42]. Diese Tumoren verlieren die Immunreaktivität für SDH-B. In den klinischen Verläufen sind Metastasen beschrieben worden, sodass es wichtig ist, diese Tumoren von Onkozytomen abzugrenzen. Dieser Tumortyp wird ausführlich in einem eigenen Beitrag in diesem Heft besprochen.

Das erworbene Zystennieren-assoziierte Nierenzellkarzinom und das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom wurden zunächst in Endstadiumnieren beschrieben [44]. Weitere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass lediglich das erworbene Zystennieren-assoziierte Nierenzellkarzinom ausschließlich in Endstadiumnieren auftritt, während das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom sowohl in Endstadium- als auch in unverän-

derten Nieren vorkommen kann [40]. Für das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom sind die diffuse Expression von Zytokeratin 7 und die lineare apikale Reihung der Zellkerne diagnostisch relevant. Diese Tumoren müssen von hoch differenzierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen abgegrenzt werden, die ein auffälliges zystisches Wachstum, jedoch nur eine heterogene CK7-Expression zeigen [1, 15, 30].

Das tubulozystische Nierenzellkarzinom ist ein Tumor, der eine charakteristische Makroskopie mit zahlreichen bläschenartigen Zysten aufweist [2]. Histologisch zeigen tubulozystische Nierenzellkarzinome multiple Tubuli mit prominenten Nukleolen der eosinophilen Tumorzellen. Differenzialdiagnostisch sind diese Tumoren von Sammelrohrkarzinomen und anderen zystischen

Infobox 1 Potenziell neue Nierentumortypen einer künftigen WHO-Klassifikation und provisorische Nierentumorentitäten

- Schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom
- ALK-Rearrangierungs-assoziiertes Nierenzellkarzinom
- Onkozytäres Nierenkarzinom nach Neuroblastom
- Nierenzellkarzinom mit angioleiomyomatösem Stroma

Tumoren der Niere abzugrenzen [31]. Im Gegensatz zu Sammelrohrkarzinomen haben tubulozystische Nierenzellkarzinome jedoch ein geringeres Metastasierungspotenzial. Lediglich in Einzelfällen wurden Metastasen beschrieben [42].

Provisorische Nierentumortypen

Während der Konsensuskonferenz in Zürich wurden weitere neue Tumorentitäten diskutiert. Für die Akzeptanz einer neuen Tumorentität sind ausreichende Fallzahlen, Erfahrungen mit den klinischen Verläufen und möglichst klare diagnostische Kriterien unter Berücksichtigung molekularer Aspekte erforderlich. Daher wurden verschiedene Tumortypen noch nicht als offizielle Entitäten anerkannt, sondern als „emerging/provisional tumor entities“ bezeichnet (■ **Infobox 1**). Exemplarisch für dieses Vorgehen ist das sogenannte Neuroblastom-assoziierte Nierenzellkarzinom der WHO-Klassifikation von 2004 [28]. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Neuroblastom-assoziierten Nierenzellkarzinome im Kindesalter bei molekularer Untersuchung heute als Translokationskarzinome angesehen werden müssen [4].

Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass tatsächlich ein eigener Tumortyp nach Neuroblastomtherapie in der Niere auftritt. Daher wurde entschieden, den ehemaligen eigenen WHO-Typ wieder zu entfernen und diesen Tumortyp als „emerging/provisional entity“ zu bezeichnen. Gleiches gilt für Fallbeschreibungen sogenannter „Thyroid-like-Nierenzellkarzinome“ [7], die so-

nannten ALK-Rearrangement-assoziierten Nierenzellkarzinome [12] und das Nierenzellkarzinom mit angioleiomyomatösem Stroma [15]. Bei allen diesen Tumoren existieren zu geringe Fallzahlen und zu wenige Daten zum klinischen Verlauf. Die Pathologen sind jedoch aufgefordert, solche Fälle zu publizieren, um für eine nächste Tumorklassifikation der WHO ausreichend Erfahrung zu sammeln. Interessant ist auch bei der Diskussion des Nierenzellkarzinoms mit angioleiomyomatösem Stroma die Frage, ob es sich um Spielarten des klarzellig-papillären Nierenzellkarzinoms handelt oder um Tumoren, die mit einer Mutation des TCEB1-Gens assoziiert sind. Solche Tumoren wurden in der Vergangenheit im Wesentlichen als klarzellige Nierenzellkarzinome diagnostiziert, jedoch haben die Tumor-Cancer-Genome-Atlas(TCGA)-Daten gezeigt, dass bei Fehlen des VHL-Gens häufig eine Mutation des TCEB1-Gens bei gleichzeitiger Deletion des 8q-Chromosoms vorhanden ist [41]. Allerdings ist die Anzahl der beschriebenen Fälle noch zu gering, um eine eigene Entität eines TCEB1-assoziierten Nierenkarzinoms zu schaffen [22]. Ein Teil der Nierenzellkarzinome mit angioleiomyomatösem Stroma tritt auch im Zusammenhang mit der tuberösen Sklerose auf [21].

Histologischer Differenzierungsgrad

Für Nierenkarzinome wurden in der Vergangenheit verschiedene Gradierungssysteme vorgeschlagen. Das am häufigsten benutzte Gradierungssystem ist das nach Fuhrman [18]. Allerdings wurde dieses System für eine Mischung verschiedener Nierentumoren entwickelt und lässt sich auf die jüngeren Entitäten nicht ohne Weiteres übertragen. Interpretation und Reproduzierbarkeit des Fuhrman-Systems werden kontrovers diskutiert. Es wurde daher von der WHO empfohlen, das Gradierungssystem der International Society of Urological Pathology (ISUP) zu benutzen [13]. Das WHO/ISUP-Gradierungssystem hat sich bei klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen bewährt, jedoch ist es noch nicht für andere Tumorentitäten

validiert worden. Eine ausführliche Diskussion des neuen WHO/ISUP-Gradierungssystems der Nierenzellkarzinome wird in einem späteren Beitrag in einem separaten Themenheft in *Der Pathologe* gegeben.

Tumorstadium

Das TNM-Stadiensystem von 2009 mit den 2 auf die Niere begrenzten T/pT-Kategorien (T1a,b/pT1a,b und T2a,b/pT2a,b) benutzt die Tumorgöße als Unterscheidungsmerkmal [34, 47]. Die regionale Ausbreitung schließt die Infiltration des perirenenalen Fettgewebes und den Befall größerer Venen ein (T3/pT3). Darunter fallen ein makroskopisch sichtbarer Befall der Nierenvene, aber auch der Befall dünnwandiger Blutgefäße des (peripelvinen) Nierenhilusfettgewebes (pT3a), die Ausbreitung in die inferiore V. cava unterhalb des Diaphragmas (T3b/pT3b) und die Ausbreitung in die inferiore V. cava über dem Diaphragma (T3c/pT3c). Das Stadium T4/pT4 entspricht der direkten Ausdehnung in die Nebenniere und die Invasion der Gerota-Faszie. Die S3-Empfehlungen gehen dahin, bei Nephrektomien mit hilusnahen zentralen Tumoren gezielt das Nierenhilusfettgewebe zu untersuchen, da sich hier häufig kleine endothel ausgekleidete Gefäße befinden, die teilweise diskontinuierlich vom Tumor infiltriert werden [8–11, 45].

Weitere histopathologische Faktoren mit Einfluss auf die Prognose sind der Anteil der Tumornekrosen [35, 43]. In den S3-Leitlinien wurde daher entschieden, dass der prozentuale Anteil von Tumornekrosen im histopathologischen Befund angegeben werden soll.

Tumorbiopsie und Schnellschnitt

Gemäß der S3-Leitlinie ist eine Biopsie eines Nierentumors unter bestimmten Bedingungen indiziert. Die betrifft die histologische Sicherung und Klassifikation primärer Tumoren der Niere unklarer Dignität und die Selektion von Patienten mit kleinen Tumoren, bei denen eine Operation der Niere möglichst vermieden werden soll. Andere Situationen betreffen die

alternativen fokalen Therapien (Radiofrequenz- oder Kryoablation [17]). Die präoperative Biopsie kann dabei den Tumortyp sichern und/oder eine unnötige Therapie vermeiden. Interessant ist auch die Empfehlung, dass vor einer systemischen Therapie zur Sicherung der histologischen Diagnose eine Biopsie zu entnehmen ist, wenn kein Gewebe bzw. histologischer Befund vom Primärtumor vorhanden ist. Dabei soll allenfalls die Indikation für zielgerichtete Therapien („targeted therapies“) oder Immuntherapien mit dem Tumorsubtyp abgestimmt werden [24, 37]. Eine Biopsie ist auch indiziert, um andere Raumforderungen wie Abszess, Lymphom oder eine Metastase bei bekanntem oder vermutetem extrarenalem Primärtumor auszuschließen. Keinesfalls sollten zystische Tumoren biopsiert werden, da die Wahrscheinlichkeit gering ist, in einer Zyste solide Anteile zu erfassen, die einen eindeutigen Befund zulassen.

In den letzten Jahren hat die organerhaltende Chirurgie (partielle Nephrektomie oder Tumorenukleation) die radikale Nierentumorenephrektomie abgelöst. Gemäß S3-Leitlinie gibt es bei organerhaltender Chirurgie zur Frage der Wertigkeit oder der therapeutischen Konsequenzen mikroskopisch positiver Schnittränder im endgültigen histopathologischen Präparat keine randomisierten Studien oder Metaanalysen. In diesem Zusammenhang werden folgende evidenzbasierte Empfehlungen abgegeben:

- Bei der Nierentumorentfernung soll eine R0-Resektion erfolgen.
- Eine signifikante Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens durch das Vorliegen von R1-Befunden bei makroskopisch tumorfreiem Resektionsgrund ist nicht nachgewiesen.
- Patienten mit einem R1-Befund haben ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv.
- Bei Nachweis eines R1-Befundes in der endgültigen histopathologischen Untersuchung sollten eine systematische Überwachung und keine Nachoperation erfolgen.
- Auf eine Schnellschnittuntersuchung kann bei makroskopisch unauffälligem Tumorbett verzichtet werden.

Fazit für die Praxis

- Seit September 2015 liegt erstmals eine S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms vor, die einen einheitlichen medizinischen Standard schaffen soll. Der vollständige Text der S3-Leitlinie ist unter <http://www.awmf.org> abzurufen.
- Im Januar 2016 ist eine neue WHO-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms erschienen. Die S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom empfiehlt, dass sich der Befundbericht der Pathologie nach der WHO-Klassifikation von 2016 richtet.
- Die konsensbasierte Empfehlung der S3-Leitlinie empfiehlt neben der Verwendung der neuen Tumortypen auch das neue WHO/ISUP-Gradierungssystem. Dieses System gilt für klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinome und ersetzt das Fuhrman-Grading. Zusätzlich sollte der prozentuale Anteil von Tumornekrosen im Befundbericht erwähnt werden.
- Neue WHO-anerkannte epitheliale Tumortypen sind das tubulozystische Nierenzellkarzinom, Nierenzellkarzinome assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung, das klarzellig-papilläre Nierenzellkarzinom, SDH-defiziente Nierenzellkarzinome und das hereditäre Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinomsyndrom (HLRCC)-assoziierte Nierenzellkarzinom. Das Karzinoid der Niere wird neu als neuroendokriner Tumor der Niere bezeichnet.
- Das papilläre Nierenzellkarzinom sollte weiterhin in Typ 1 und 2 eingeteilt werden, obwohl es häufig Mischformen gibt. Papilläre Tumoren mit einem WHO/ISUP Grade 1–2 ohne Kapsel können bis zu einem Durchmesser von 1,5 cm als papilläres Adenom bezeichnet werden.
- Die Biopsie eines Nierentumors ist unter bestimmten Voraussetzungen indiziert.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Moch

Institut für Pathologie, Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstr.12, 8091 Zürich, Schweiz
holger.moch@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Moch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Amin MB, Epstein JI, Ulbright TM, Humphrey PA, Egevad L, Montironi R, Grignon D, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Zhou M, Argani P, Delahunt B, Berney DM, Srigley JR, Tickoo SK, Reuter VE (2014) Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in urologic pathology: report from the international society of urological pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38:1017–1022. doi:10.1097/PAS.0000000000000254
- Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, Paner GP, Stovsky M, Young AN, Srigley JR, Chevillat JC (2009) Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33:384–392. doi:10.1097/PAS.0b013e318181872d3f
- Argani P, Ladanyi M (2006) The evolving story of renal translocation carcinomas. *Am J Clin Pathol* 126:332–334. doi:10.1309/EAEJTJGD5J43B4F
- Argani P, Lae M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, Reuter VE, Ladanyi M (2006) Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 24:1529–1534. doi:10.1200/JCO.2005.04.4693
- Argani P, Lae M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, Tomaszewski JE, Brooks JS, Acs G, Bridge JA, Vargas SO, Davis JJ, Fisher DE, Ladanyi M (2005) Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 29:230–240
- Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, Pasquier D, Cussenot O, Callard P, Sibony M (2007) Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch* 451:905–909
- Berens S, Vogt P, Alkadhi H, Berger N, Moch H (2014) Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a separate tumor entity? *Pathologie* 35:83–87. doi:10.1007/s00292-013-1772-3
- Bonsib SM (2004) The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 28:1594–1600
- Bonsib SM (2005) T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *J Urol* 174:1199–1202 (discussion 1202)
- Bonsib SM (2006) Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 19:746–753
- Bonsib SM (2007) Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 20:44–53
- Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, Bridge JA (2011) Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol* 24:430–442. doi:10.1038/modpathol.2010.213
- Delahunt B, Chevillat JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR (2013) The international society of urological pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 37:1490–1504. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f0fb
- Delahunt B, Eble J (1997) Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 10:537–544
- Deml KF, Schildhaus HU, Comperat E, von Teichman A, Storz M, Schraml P, Bonventre JV, Fend F, Fleige B, Nerlich A, Gabbert HE, Gähler N, Grobholz R, Hailemariam S, Hinze R, Knuchel R, Lhermitte B, Nesi G, Rudiger T, Sauter G, Moch H (2015) Clear cell papillary renal cell carcinoma and renal angiomyoadenomatous tumor: two variants of a morphologic, immunohistochemical, and genetic distinct entity of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 39:889–901. doi:10.1097/PAS.0000000000000456
- Doros LA, Rossi CT, Yang J, Field A, Williams GM, Messinger Y, Cajsaba MM, Perlman EJ, K AS, Cathro HP, Legallo RD, LaFortune KA, Chikwava KR, Faria P, Geller JJ, Dome JS, Mullen EA, Gratijs EJ, Dehner LP, Hill DA (2014) DICER1 mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to DICER1-renal sarcoma. *Mod Pathol* 27:1267–1280. doi:10.1038/modpathol.2013.242
- Ficarra V, Brunelli M, Novara G, D'Elia C, Segala D, Gardiman M, Artibani W, Martignoni G (2011) Accuracy of on-bench biopsies in the evaluation of the histological subtype, grade, and necrosis of renal tumours. *Pathology* 43:149–155. doi:10.1097/PAT.0b013e32834317a4
- Fuhrman S, Lasky L, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655–663
- Gill AJ, Hes O, Papatthomas T et al (2014) Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol*. doi:10.1097/PAS.0000000000000292
- Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, Torres-Cabala C, Glenn GM, Choyke P, Merino MJ, Zbar B, Pinto PA, Srinivasan R, Coleman JA, Linehan WM (2007) Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol* 177:2074–2079 (discussion 2079–2080) doi:10.1016/j.juro.2007.01.155
- Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, Osunkoya AO, Fadare O, Sangoi AR, Shen SS, Lopez-Beltran A, Mehra R, Heider A, Higgins JP, Harik LR, Leroy X, Gill AJ, Trpkov K, Campbell SC, Przybycin C, Magi-Galluzzi C, McKenney JK (2014) Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol* 38:1457–1467. doi:10.1097/PAS.0000000000000248
- Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Chen YB, Sankin AI, Mano R, Coleman JA, Russo P, Ogawa S, Sander C, Hsieh JJ, Reuter VE (2015) TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol* 28:845–853. doi:10.1038/modpathol.2015.6
- Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, Mihatsch MJ, Moch H (1998) Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol* 153:1467–1473
- Kucharczyk J, Marc R, Matranab MS, Massarid F, Scarpellie M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Cascinuc S, Montironi R, Moch H (2016) Emerging immunotargets in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Drug Targets*
- Kuroda N, Ohe C, Mikami S, Inoue K, Nagashima Y, Cohen RJ, Pan CC, Michal M, Hes O (2012) Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 27:969–974
- Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al (2015) Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell. *Carcinoma N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1505917
- Lohse CM, Gupta S, Chevillat JC (2015) Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 32:172–183. doi:10.1053/j.semdp.2015.02.008
- Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR, Kovacs G, Beckwith JB (1999) Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 23:772–780
- Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM (2007) The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 31:1578–1585. doi:10.1097/PAS.0b013e31804375b8
- Mertz KD, Demichelis F, Sboner A, Hirsch MS, Dal Cin P, Struckmann K, Storz M, Scherrer S, Schmid DM, Strebel RT, Probst-Hensch NM, Gerstein M, Moch H, Rubin MA (2008) Association of cytokeratin 7 and 19 expression with genomic stability and favorable prognosis in clear cell renal cell cancer. *Int J Cancer* 123:569–576
- Moch H (2010) Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. *Adv Anat Pathol* 17:209–214
- Moch H (2014) Kidney Cancer. In: Stewart BW, Wild CP (Hrsg) World Cancer Report 2014. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, S2–9
- Moch H (2015) Neuroendocrine tumors of the kidneys. *Pathologie* 36:278–282. doi:10.1007/s00292-015-0018-y
- Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, Patard JJ, Stief CG, Sulser T, Wild PJ (2009) Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 56:636–643
- Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ (2000) Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 89:604–614
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (2016) WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, Lyon
- Moch H, Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Mischo A (2015) Oncotargets in different renal cancer subtypes. *Curr Drug Targets* 16:125–135
- Pflueger D, Sboner A, Storz M, Roth J, Comperat E, Bruder E, Rubin MA, Schraml P, Moch H (2013)

- Identification of molecular tumor markers in renal cell carcinomas with TFE3 protein expression by RNA sequencing. *Neoplasia* 15:1231–1240
39. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, Maher ER (2008) Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:1260–1262. doi:10.1093/jnci/djn254
 40. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, Dudas ME, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Gopalan A, Reuter VE, Rosenblum MK, Russo P, Tickoo SK (2011) Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 24:1207–1220. doi:10.1038/modpathol.2011.80
 41. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, Ogawa S (2013) Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 45:860–867. doi:10.1038/ng.2699
 42. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P (2013) The international society of urological pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 37:1469–1489. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f2d1
 43. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, Shen SS, Grignon DJ, Montironi R, Egevad L, Srigley JR, Delahunt B, Moch H (2013) Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol* 37:1518–1531. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f12e
 44. Tickoo SK, Deperalta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB (2006) Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 30:141–153. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f12e
 45. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, Samarasinghe H, Tamboli P, Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR (2013) Handling and staging of renal cell carcinoma: the international society of urological pathology consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 37:1505–1517. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f12e
 46. Turbiter J, Amin MB, Humphrey PA, Srigley JR, De Leval L, Radhakrishnan A, Oliva E (2007) Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. *Am J Surg Pathol* 31:489–500
 47. UICC (2009) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell, Hoboken
 48. von Teichman A, Comperat E, Behnke S, Storz M, Moch H, Schraml P (2011) VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. *Lat Pathol : Off J U S Can Acad Pathol* 24:571–578. doi:10.1038/modpathol.2010.222

P4-Medizin: Mit riesigen Datenmengen zu proaktiver Medizin

Wenn es nach den Vorstellungen der P4-Medizin geht – also präventiv, personalisiert, prädiktiv und partizipatorisch, wird die künftige Medizin nicht mehr reaktiv und evidenzbasiert, sondern proaktiv sein. Im Vordergrund steht damit die Gesunderhaltung auf der Basis der Ergebnisse systemmedizinischer Forschung. Den Begriff P4-Medizin geprägt hat der Biologie Professor Leroy Hood, Leiter des im Jahr 2000 gegründeten Instituts für Systembiologie in Seattle. Wie will Hood der Realisierung seiner Vision näher kommen, in der spätestens in 10 Jahren „jeder einzelne Patient von einer virtuellen Wolke aus Milliarden medizinischer Daten“ umgeben sein wird, mit deren Hilfe präventive Strategien frühzeitig eingeleitet werden können? Bereits seit 2014 läuft das „100K Wellness Project“, eine – in seiner Dimension der Framingham-Studie ähnliche – Studie, an der zunächst 100 und im Verlauf von 20 bis 30 Jahren dann über 1000 und 10.000, schließlich 100.000 Probanden teilnehmen werden. Die ermittelten Daten werden kontinuierlich in jeder Stufe ausgewertet und das Ergebnis der Auswertung jeweils bei den nächsten aufgenommenen Probanden angewandt. Angesiedelt ist das systemmedizinische Projekt beim Unternehmen Ari-vale in Seattle, das Hood 2014 mitgegründet hat.

Wer an der Studie mitmacht, bei dem werden unzählige Daten erhoben, die seine DNA – auf der Basis einer Sequenzierung des kompletten Erbguts –, sein Blut und Speichel, sein Mikrobiom im Darm und sein Lebensstil liefern. Im Fokus der P4-Medizin steht nach Angaben von Hood letztlich die Prävention und das körperliche Wohlbefinden (wellness), also eine eher proaktive statt nur reaktive Haltung. Ziel des Projekts ist, anhand der Daten definieren zu können, was Gesundsein ausmacht und den Übergang von Gesundheit zu Krankheit zu erfassen.

Auch in Deutschland werden große Hoffnungen in die Systemmedizin gesetzt. Seit 2013 werden bis 2017 mit fast 50 Millionen Euro Projekte in insgesamt 14 Verbünden gefördert. So wird im Forschungskon-

zept „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) die Übertragung des systembiologischen Forschungsansatzes in die klinische Anwendung vorangetrieben. Ein Beispiel ist das Programm INFORM (INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood) unter anderem am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, mit dem nach passgenauen Medikamenten für krebskranke Kinder im Rezidiv gesucht wird. In der seit Anfang 2015 und insgesamt zwei Jahre laufenden Registerstudie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie an der Charité, werden alle nur erdenklichen molekularen und klinischen Daten gesammelt. Unter anderem wird dazu das Erbgut der 260 teilnehmenden Kinder komplett sequenziert, darüber hinaus werden die epigenetischen Veränderungen an der DNA analysiert. Außer in der Onkologie werden seit einiger Zeit auch schon Projekte in der Psychiatrie, Kardiologie, Transplantationsmedizin und Systemimmunologie vom Bund unterstützt.

Schließlich setzt sich auf europäischer Ebene das Konsortium CASyM (Cordinating Systems Medicine) für die Erforschung und Etablierung der Systemmedizin ein. Initiiert wurde es aus Deutschland von Wissenschaftlern des Forschungszentrums Jülich und der Uni Rostock.

Quelle: *Ärzte Zeitung*
www.aerztezeitung.de